



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

5-Oxoprolin (Pyroglutaminsäure) Azidose unter Paracetamol - Eine Differentialdiagnose der metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke

Weiler, Stefan ; Bellmann, Romuald ; Kullak-Ublick, Gerd A

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000745>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-118474>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Weiler, Stefan; Bellmann, Romuald; Kullak-Ublick, Gerd A (2015). 5-Oxoprolin (Pyroglutaminsäure) Azidose unter Paracetamol - Eine Differentialdiagnose der metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 72(11-12):737-741.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000745>

5-Oxoprolin (Pyroglutaminsäure) Azidose unter Paracetamol:

Eine Differentialdiagnose der metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke.

Stefan Weiler¹, Romuald Bellmann², Gerd A. Kullak-Ublick¹

¹ Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie und Regionales Pharmacovigilance Zentrum,
UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich, Schweiz

² Einheit für Klinische Pharmakokinetik, Gemeinsame Einrichtung für Internistische Notfall- und
Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck,
Österreich

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

UniversitätsSpital Zürich

E-mail: Stefan.Weiler@usz.ch

Tel.: +41 44 255 20 67

Fax: +41 44 255 44 11

Worte Zusammenfassung: 116, Summary: 147, Haupttext: 1.531; Abbildung: 1; Tabelle: 1;
Referenzen: 26, Seiten: 11.

Schlüsselwörter

Anionen-Gap Azidose, unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW, Pyroglutaminsäure

Anion-gap acidosis, adverse drug reaction, ADR, pyroglutamic acid

Abkürzungen:

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, EMA Europäische Arzneimittel-Agentur, FDA
Amerikanische Arzneimittelbehörde, WHO Weltgesundheitsorganisation, ICSR Individual Case Safety
Reports

Zusammenfassung:

In seltenen Fällen ist eine metabolische Azidose mit stark erweiterter Anionenlücke bei chronischer Paracetamol Therapie auf eine 5-Oxoprolin (Pyroglutaminsäure) Akkumulation zurück zu führen. Begleitende Risikofaktoren, wie Malnutrition, Alkoholabusus, Nieren- oder Lebererkrankungen, Komedikation mit Flucloxacillin, Vigabatrin, Netilmicin oder Sepsis wurden beschrieben. Eine medikamentös induzierte Inhibition der Glutathion Synthetase oder der 5-Oxoprolinase führt zur 5-Oxoprolinerhöhung in Serum und Urin. Andere häufigere Differentialdiagnosen, wie Laktatazidose, Intoxikationen oder Ketoazidose sollten ausgeschlossen werden. Potentiell auslösende Medikamente sollten gestoppt werden, während 5-Oxoprolinkonzentrationen quantifiziert werden können.

Bisher unbekannten oder in der Fachinformation des betreffenden Medikamentes ungenügend erwähnte unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten einem regionalen Pharmacovigilance Zentrum zur Signaldetektion gemeldet werden. 5-Oxoprolin Azidose wird demnächst als potentiell unerwünschte Arzneimittelreaktion in den Schweizer Fachinformationen von Paracetamol aufgenommen.

Summary:

Rare cases of high anion gap metabolic acidosis during long-term paracetamol administration in therapeutic doses with causative 5-oxoproline (pyroglutamic acid) accumulation have been reported. Other concomitant risk factors such as malnutrition, alcohol abuse, renal or hepatic dysfunction, co-medication with flucloxacillin, vigabatrin, netilmicin or sepsis have been described. The etiology seems to be a drug-induced reversible inhibition of glutathione synthetase or 5-oxoprolinase leading to elevated serum and urine levels of 5-oxoproline. Other more frequent differential diagnoses, such as intoxications, ketoacidosis or lactic acidosis should be excluded. Causative substances should be stopped. 5-oxoproline concentrations in urine can be quantified to establish the diagnosis.

Adverse drug reactions, which are not listed or insufficiently described in the respective Swiss product information, should be reported to the regional pharmacovigilance centres for early signal detection. 5-Oxoproline acidosis will be integrated as a potential adverse drug reaction in the Swiss product information for paracetamol.

Einleitung:

Die Gründe einer metabolischen Azidose ($\text{pH} < 7.35$ bei reduzierter HCO_3^- Konzentration) mit erhöhter Anionenlücke ($\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3^-]$; Normalwerte ca. 3-10 meq/L) sind vielfältig. Ätiologien dieser sogenannten normochlorämischen Azidose sind u.a. Laktatazidose, Ketoazidose, akutes oder chronisches Nierenversagen, toxische Alkoholingestion, D-Laktatazidose (bei Kurzdarm und Bakterienüberwucherung) [1, 2]. Weitere Ursachen sind Toxine wie Ethylenglykol, Methanol, Salizylate oder Propylen-Glykol. Jedoch kann auch eine Akkumulation von Pyroglutaminsäure - oder auch 5-Oxoprolin genannt - zu einer metabolischen, Anionen-Gap Azidose führen [3]. Diese Ätiologie ist jedoch wenig beschrieben, selten diagnostiziert und kaum bekannt.

Es liegen einzelne Berichte – auch aus der Schweiz - vor, in denen chronischer Paracetamol (im angloamerikanischen Sprachraum auch Acetaminophen genannt) Einsatz in *therapeutischen* Dosen zu einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke (vgl. Tabelle 1 exemplarisch) führen kann [1, 4-11]. Die dabei akkumulierende Säure ist Pyroglutaminsäure. Die betroffenen Patienten sind vorwiegend Frauen mit chronischen Erkrankungen und Malnutrition. Die Pathogenese steht am ehesten in Zusammenhang mit einer chronischen Glutathion Defizienz. Diese Ätiologie ist jedoch von einer akuten Paracetamol Überdosis zu differenzieren, die zu einem schweren akuten Leberversagen und in einigen Fällen zu Laktatazidose führen kann [12, 13]. Als neue Mnemonik der Anionen-Gap metabolischen Azidose wurde mittlerweile im angloamerikanischen Sprachraum „**GOLD MARK**“ vorgeschlagen: **G**lykol (Ethylen und Propylen), **O**xoprolin, **L**-Laktat, **D**-Laktat, **M**ethanol, **A**spirin, **R**enale Insuffizienz, **K**etoazidose [14].

Im Folgenden soll die Datenlage zur Oxoprolin-Azidose - vor allem aus pharmakologischer Sicht – übersichtlich dargestellt, pathophysiologische Abläufe und relevante Risikofaktoren aufgezeigt sowie Therapieempfehlungen genannt werden. In Kürze wird die Oxoprolin-Azidose in allen Schweizer Fachinformationen von Paracetamol als unerwünschte Arzneimittelreaktion aufgeführt werden.

Was meinen die Fachinformationen?

In der Arzneimittelfachinformation sind die behördlich genehmigten Informationen zu Medikamenten wie beispielsweise deren Indikation und Gegenanzeigen, Dosierung, Anwendung, zu beachtende Vorsichtsmassnahmen, die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik mit potentiellen Wechselwirkungen vermerkt. Auch sind darin die möglichen unerwünschten Wirkungen der Substanzen mit Häufigkeitsangaben beschrieben. Die Fachinformationen bilden auch die rechtliche Grundlage einer Pharmakotherapie.

In der Schweizer Fachinformation, der Österreichischen Fachinformation „Austria Codex“ sowie der Deutschen Fachinformation, der Roten Liste, ist für Paracetamol eine „metabolische Azidose“ angeführt, jedoch lediglich bei Überdosierung der Substanz mit begleitender hepatozellulärer Insuffizienz und Enzephalopathie [15-17]. Ausserdem sind als Faktoren mit niedrigen hepatischen Glutathionreserven Anorexie, Bulimie, Kachexie, chronische Mangerernährung und Nahrungskarenz (bei den Warnhinweisen), Leberfunktionsstörungen, chronischer Alkoholismus (bei Dosierung und Anwendung) genannt. In der amerikanischen Arzneimitteldatenbank Micromedex™ ist ebenfalls bei Leberversagen eine metabolische Azidose erwähnt, jedoch wird die Oxoprolin-Azidose nicht genannt [18].

Was meint die WHO Datenbank der Pharmacovigilance?

Sechs regionale Pharmacovigilance-Zentren nehmen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus der gesamten Schweiz entgegen, bearbeiten diese und leiten sie an das nationale Pharmacovigilance Zentrum der Swissmedic weiter. Das Heilmittelgesetz regelt dabei die obligatorische Meldung von schwerwiegenden UAW. Diese sind definiert als unerwünschte Wirkungen, die tödlich verlaufen, lebensbedrohend sind, zu einer Hospitalisation oder deren Verlängerung führen und/oder schwere oder bleibende Schäden verursachen. Hierbei ist es nicht notwendig, den Kausalzusammenhang zwischen einem Ereignis und einem Medikament nachzuweisen, da alleine der Verdacht reicht, um eine Meldung zu machen. Besondere Aufmerksamkeit bekommen Wirkstoffe, die erst seit kurzem auf dem Markt zugelassen sind. Aber auch bisher unbekannten oder in der Fachinformation des betreffenden Medikamentes ungenügend erwähnter unerwünschter Wirkungen fallen unter diese Kategorie, wie hier am Beispiel der Oxoprolin-Azidose. Die Daten der Pharmacovigilance Meldungen werden gesammelt, bewertet und in die WHO Datenbank VigiBase®, die in Schweden durch das Uppsala Monitoring Zentrum (UMC) koordiniert wird, eingespeist.

In dieser WHO Datenbank zu individuellen Case Safety Reports (ICSRs) sind 558 Fälle von metabolischer Azidose (exkl. Diabetischer Azidose, kodiert als High Level Term [HLT] in medical dictionary of regulatory activities [MedDRA] und Paracetamol im Zeitraum von 1999 und 2015 weltweit gemeldet (Zeitpunkt der Abfrage: 06.05.2015; Datensatz vom 01.05.2015) [19]. 82% (457) der Fälle wurden nicht weiter differenziert, in 18% wurde eine Laktatazidose kodiert, in Einzelfällen von <1% bis 1% wurden Ketoazidose, Ketose, Hyperprolaktinämie oder Propofol Infusion Syndrom kodiert als preferred term (PT). Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Abfrage weltweit 33 Meldungen mit der UAW einer Oxoprolinerhöhung („Pyroglutamate increased“) eingetragen. Alle diese

Meldungen wurden im Zeitraum zwischen 2009 und 2015 vermerkt. Von diesen 33 UAW-Meldungen waren 32 (97%) Einträge von Oxoprolinerhöhung bei gleichzeitiger metabolischen Azidose („metabolic acidosis“, „high anion gap metabolic acidosis“). In all diesen Fällen wurde Paracetamol als Substanz angeführt, in 31 Fällen als verdächtigtes Medikament. Bei der überwiegenden Mehrheit aller Oxoprolinerhöhungen waren Frauen (91%) betroffen, vorwiegend im Alter zwischen 45 und 64 Jahren (42%). Die meisten Meldungen stammen aus Amerika (70%) und Europa (27%). Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (min. 19, max. 83 Jahre). Die Tagesdosis von Paracetamol konnte in 9 Fällen berechnet werden und betrug $3.9 \text{ g} \pm 0.3 \text{ g}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). In 9 Fällen wurde ebenfalls Flucloxacillin als Begleitsubstanz kodiert. In 7 Fällen wurden andere Beta-Lactam Antibiotika, wie Amoxicillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftriaxon genannt. In wie weit diese anderen Beta-Lactam Antibiotika ebenfalls additive Risikofaktoren einer 5-Oxoprolinerhöhung darstellen, ist bisher noch nicht untersucht.

Was meint PubMed?

Die biomedizinische Datenbank der US nationalen medizinischen Bibliothek PubMed führt in Fachzeitschriften publizierte Artikel auf.

In PubMed fanden sich lediglich 52 Einträge zu den Suchbegriffen „paracetamol“ AND „5-oxoproline“, 49 zu „acetaminophen“ AND „5-oxoproline“, 45 zu „paracetamol“ AND „pyroglutamic acid“, 43 zu „acetaminophen“ AND „pyroglutamic acid“ zum Zeitpunkt der Abfrage (am 14.10.2015). Zu Flucloxacillin waren es sogar noch weniger Suchergebnisse („flucloxacillin“ AND „pyroglutamic acid“: 8; „flucloxacillin“ AND „5-oxoproline“: 9) [20].

Bei einer Anzahl von über 25 Millionen weltweiten Zitationen der biomedizinischen Literatur aus MEDLINE, wissenschaftlichen Journalen und online Büchern ist das ein verschwindend kleiner Anteil mit $<0.005\%$.

Was meint die wissenschaftliche Literatur?

Weltweit wurden bislang ca. 50 Fälle publiziert, meistens in Form von Fallberichten bzw. kleinen Fallserien – erstmals im Jahr 1989 [4]. In der Schweiz wurde kürzlich ebenfalls ein Fall eines 82-jährigen Patienten mit Allgemeinzustandsverschlechterung bei metabolischer Azidose mit erweiterter Anionenlücke berichtet [5]. In diesem „Schweizer Fallbericht“ konnten differentialdiagnostisch andere Ätiologien einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke,

wie Laktatazidose, Ketoazidose, Urämie, Salizylat-, Alkohol- oder Paraldehydintoxikation ausgeschlossen werden. Gleichzeitig lag ein deutlich erhöhter 5-Oxoprolin-Spiegel von 1.600 mmol/mol Kreatinin (Referenzbereich <20 mmol/mol) im Urin vor. In Anbetracht des zeitlichen Zusammenhangs, der vorhandenen Information in der Literatur, der positiven Dechallenge (mit Besserung der Symptome nach Absetzen der Substanzen) sowie dem Ausschluss anderer alternativer Ursachen einer Anionen-Gap metabolischen Azidose, zusätzlich dem Nachweis der 5-Oxoprolin-Erhöhung, wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten der 5-Oxoprolin Azidose und der Gabe von Paracetamol sowie ebenfalls Flucloxacillin gemäss den Pharmacovigilance-Kriterien jeweils als „möglich“ für die Einzelsubstanzen beurteilt. Für beide Substanzen zusammen bzw. als Risikofaktoren wurde die Kausalität mit „wahrscheinlich“ bewertet.

Im Übersichtsartikel von Liss et al. [21] wurden publizierten Fälle von Oxoprolin Azidose unter Paracetamol ausgewertet. Flucloxacillin, das ebenfalls mit Oxoprolinämie oder Oxoprolinurie assoziiert ist, wurde dabei häufig als Confounder gefunden. Klinische Outcomes oder Mortalität waren jedoch nicht in einem klaren Zusammenhang mit den 5-Oxoprolinkonzentrationen korreliert.

Wie ist die Pathophysiologie? Was sind mögliche Risikofaktoren?

Pathophysiologisch führt die Paracetamol Einnahme zu einer Depletion der Glutathion Reserven (vgl. Abbildung) – wie ebenfalls bei Infektionen [22]. Glutathion führt eigentlich zu einer Hemmung der γ -Glutamylcystein Synthetase. Bei einer schweren Depletion von Glutathion kommt es zu einer Anhäufung von γ -Glutamylcystein, das weiter in 5-Oxoprolin umgewandelt wird (vgl. Abbildung 1). Antibiotika wie Flucloxacillin führen ebenfalls zu einer 5-Oxoprolin Akkumulation und zwar durch Hemmung des Abbaus in Glutamat über die 5-Oxoprolinase [23]. Weitere prädisponierende Faktoren einer 5-Oxoprolin Akkumulation sowie ein vereinfachter γ -Glutamyl Zyklus sind in Abbildung 1 dargestellt.

In einigen Publikationen wurde betont, dass die alleinige Paracetamol Einnahme wohl kaum klinisch signifikante 5-Oxoprolinakkumulation oder metabolische Azidose auszulösen vermag, sondern die synergistische Wirkung anderer Faktoren relevant ist. Fennes und Mitarbeiter [10] konnten zeigen, dass die überwiegende Zahl der betroffenen Patienten weiblich, mangelernährt, mit multiplen Komorbiditäten und Nierenfunktionseinschränkung war. Neben Paracetamol und Flucloxacillin wurden ebenfalls schwere 5-Oxoprolinazidose unter dem Antiepileptikum Vigabatrin [24] und dem Aminoglykosid Netilmicin [25] beschrieben. Die meisten Berichte einer erworbenen 5-Oxoprolin-Erhöhung liegen jedoch unter Paracetamol vor.

In anderen Fallberichten wurde eine genetische Prädisposition mit Heterozygotie der Glutathion Synthetase als Risikofaktor einer medikamentös-induzierten 5-Oxoprolinerhöhung diskutiert [7-8].

Vererbter Glutathion Synthetase Mangel bei Neugeborenen kann ebenfalls in einer Azidose enden durch die Akkumulation von 5-Oxoprolin, dem metabolischen Produkt von Gamma-Glutamylcystein. Jedoch wurden auch bei pädiatrischen Patienten transiente Erhöhungen bei Paracetamol-Verabreichung beschrieben [26]. Daher ist ein Nachweis der erhöhten 5-Oxoprolinkonzentrationen im Urin auch nur in spezialisierten Laboren, v.a. in Kinderspitälern, möglich. Referenzbereiche werden beispielsweise mit 0 – 20 mmol/mol Kreatinin angegeben (Kinderspital Zürich), wobei altersspezifische Grenzwerte nicht etabliert sind.

Wie ist die mögliche Therapie?

Ursächliche Medikamente sollten - wie bei jeder schwerwiegenden UAW - abgesetzt werden. Weitere oben genannte Risikofaktoren sollten so gut wie möglich kontrolliert und korrigiert werden. Symptomatische Massnahmen beinhalten Bikarbonat-Verabreichung bis zu intensivmedizinischer Unterstützung, die ebenfalls notwendig sein können. Eine Auffüllung der Glutathion Reserven durch N-Acetylcystein könnte ebenfalls supportiv hilfreich sein. Dies gründet jedoch lediglich auf den bisherigen spärlichen Berichten - ohne vorhandene kontrollierte Studien.

Fazit

Die 5-Oxoprolin-Azidose ist eine bisher selten diagnostizierte Ätiologie der metabolischen Azidose. Bisher unbekannte oder in der Fachinformation ungenügend erwähnte unerwünschte Wirkungen sollten an ein regionales Pharmacovigilance Zentrum zur Signaldetektion weitergeleitet werden. Die 5-Oxoprolin-Azidose unter Paracetamol ist ein Beispiel einer wohl seltenen, jedoch möglicherweise auch relativ unterdiagnostizierten UAW. Durch die Meldung an Swissmedic mit nachfolgender Signalbewertung wird jetzt diese potentielle UAW demnächst in allen Schweizer Fachinformationen von Paracetamol aufgenommen. Es bleibt abzuwarten, ob durch diese Änderung auch die Differentialdiagnose der 5-Oxoprolin Akkumulation bei einer metabolischen Azidose mit stark erweiterter Anionenlücke verstärkt ins Bewusstsein des Kliniklers rückt und damit häufiger gesucht und gefunden werden wird.

Tabelle 1: Exemplarische metabolische Azidose mit erhöhter Anionen-Lücke durch 5-Oxoprolinsäure.
Arterielle Blutgasanalyse nach [6]

	Wert, Einheit	umgerechnete Einheit
pH	7.277	
pCO ₂	1.31 kPa	9.8 mmHg
PO ₂	11.65 kPa	87.4 mmHg
Basenexzess	-19.8 mmol/L	
Bikarbonat	4.5 mmol/L	
Natrium	128 mmol/L	
Kalium	2.6 mmol/L	
Chloride	96 mmol/L	
Anionenlücke: [Na] + [K] – [HCO ₃] – [CL]	30.1 mmol/L (normal 12 ± 4)	
Glucose	10.1 mmol/L	182 mg/dL
Laktat	2.15 mmol/L	19.4 mg/dL
5-Oxoprolin im Urin	16,500 mmol/mol Kreatinin (normal <20)	

Abbildung: Pathophysiologie und Risikofaktoren der 5-Oxoprolin-Azidose:

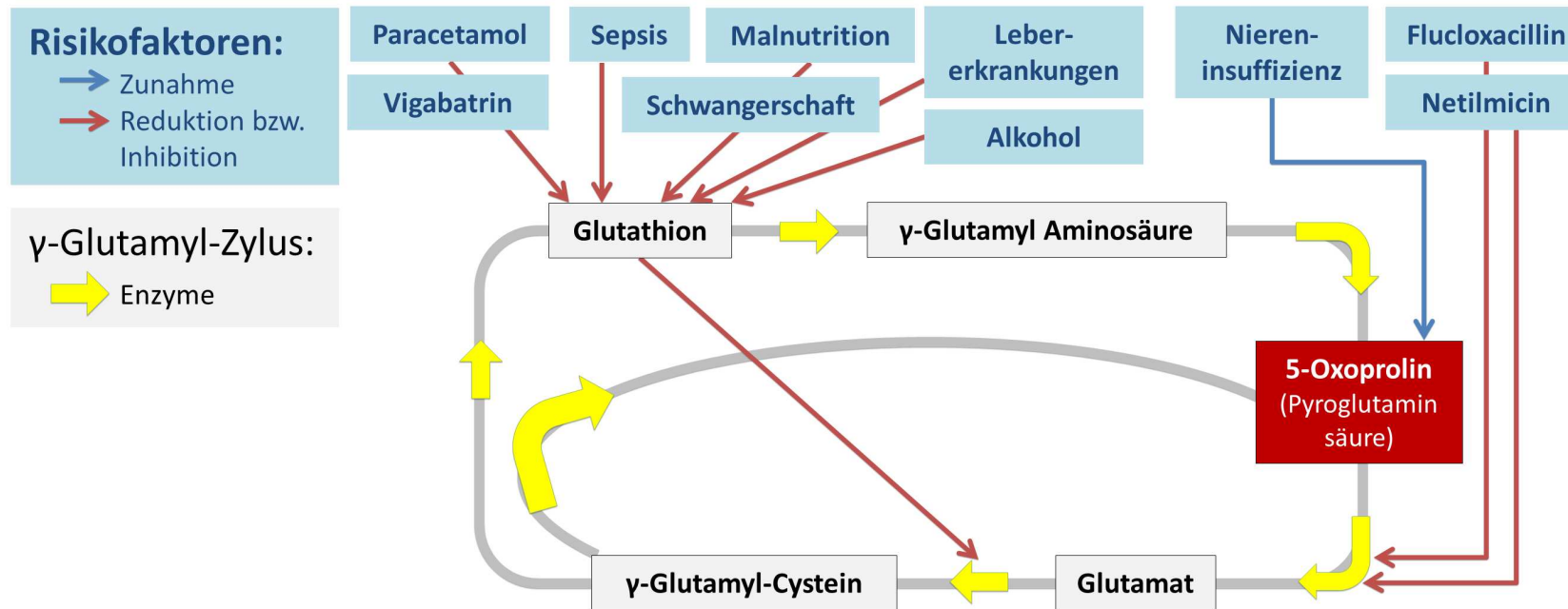


Abbildung 1: Pathophysiologie und Risikofaktoren der 5-Oxoprolin Azidose. Details siehe Text.

Literaturverzeichnis:

1. M Emmett, H Szerlip. *Approach to the adult with metabolic acidosis*. Ed: JF Forman. UpToDate, (Zugriff 06.05.2015).
2. Vichot AA, Rastegar A. Use of anion gap in the evaluation of a patient with metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(4):653-7.
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division
4. Creer MH, Lau BW, Jones JD, Chan KM. Pyroglutamic acidemia in an adult patient. *Clin Chem*. 1989; 35(4):684-6.
5. Camenzind D, Rätz HR. Eine Azidose der anderen Art... *Schweiz Med Forum*. 2014; 14 (50): 960-62.
6. Myall K, Sidney J, Marsh A. Mind the gap! An unusual metabolic acidosis. *Lancet*. 2011; 377(9764):526.
7. Milosevic S, Tran K, O'Brien B. A rare cause of high anion gap metabolic acidosis. *Intern Med J*. 2013; 43(1):100-1.
8. Yale SH, Mazza JJ. Anion gap acidosis associated with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 2000; 133(9):752-3.
9. Green TJ, Bijlsma JJ, Sweet DD. Profound metabolic acidosis from pyroglutamic acidemia: an underappreciated cause of high anion gap metabolic acidosis. *CJEM*. 2010 Sep;12(5):449-52.
10. Fenves AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(3):441-7.
11. Humphreys BD, Forman JP, Zandi-Nejad K, Bazari H, Seifter J, Magee CC. Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) acquired in hospital. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(1):143-6.
12. Kanji HD, Mithani S, Boucher P, Dias VC, Yarema MC. Coma, metabolic acidosis, and methemoglobinemia in a patient with acetaminophen toxicity. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20(3):e207-11.
13. Lawrence DT, Bechtel LK, Charlton NP, Holstege CP. 5-oxoproline-induced anion gap metabolic acidosis after an acute acetaminophen overdose. *J Am Osteopath Assoc*. 2010; 110(9):545-51.
14. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*. 2008; 372(9642):892.
15. Schweizerische Fachinformation (www.swissmedinfo.ch) (Zugriff 14.10.2015)

16. Austria Codex (http://www.univadis.at/austria_codex) (Zugriff 22.10.2015)
17. Rote Liste, Arzneimittelinformation Deutschland (www.fachinfo.de) (Zugriff 14.10.2015)
18. Micromedex® (www.micromedexsolutions.com) (Zugriff 14.10.2015)
19. VigiBase™, WHO Datenbank zu Individualisierten Case Safety Report der Pharmacovigilance (<https://vigilyze.who-umc.org/>) (Zugriff am 06.05.2015)
20. PubMed US National Library of Medicine, National Institutes of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (Zugriff 14.10.2015)
21. Liss DB, Paden MS, Schwarz ES, Mullins ME. What is the clinical significance of 5-oxoproline (pyroglutamic acid) in high anion gap metabolic acidosis following paracetamol (acetaminophen) exposure? *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 51(9):817-27.
22. Emmett M. Acetaminophen toxicity and 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a tale of two cycles, one an ATP-depleting futile cycle and the other a useful cycle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(1):191-200.
23. Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, Scheinkestel CD. Pyroglutamic acidemia: a cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2000; 28(6):1803.
24. Bonham JR, Rattenbury JM, Meeks A, Pollit RJ: Pyroglutamic aciduria from vigabatrin. *Lancet* 1989; 1: 1452–1453.
25. Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, Logan RW: Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult patient receiving antibiotic therapy. *Clin Chem* 1998; 44: 336–340.
26. Hulley SL, Perring J, Manning N, Olpin S, Yap S. Transient 5-oxoprolinuria: unusually high anion gap acidosis in an infant. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul 1. [Epub ahead of print]

Autorenhinweis:

Swissmedic wurde über die vorliegende Publikation vorgängig benachrichtigt.